



DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA

TRABAJO FIN DE MÁSTER

en “Fisioterapia en los Procesos de Salud de la Mujer”

FATIGA ASOCIADA A TOXICIDAD PULMONAR

TRAS RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA.

ESTUDIO TRANSVERSAL DESCRIPTIVO OBSERVACIONAL.

Autora: M^a Lourdes Morello Valdeón

Tutora: Dra. María José Yuste Sánchez. Profesora Titular de Universidad del
Departamento de Enfermería y Fisioterapia de la Universidad de Alcalá.

Alcalá de Henares, 2020.

AGRADECIMIENTOS

A *Marcos y Emma*, por sus sonrisas cada día, por enseñarme, por descubrirme... Ellos no lo saben, pero son mi motor siempre.

A *Alex*, por su paciencia y por su “siempre sí”.

A *mis padres*, por hacer posible (de nuevo) que pueda realizar todo lo que me propongo, por su ayuda y su apoyo incansable; mis logros son sus logros, lo conseguimos juntos.

A *Inma*, por estar siempre ahí, sin dar ruido, cogiéndome la mano.

A *Marijo*, por llevar su categoría de madrina por encima de lo profesional, con una humanidad perfecta.

A *todas las profesoras* del Máster de Fisioterapia en Procesos de Salud de la Mujer: gracias por vuestro trabajo y esfuerzo. El entusiasmo y la generosidad de vuestra docencia deben tener un agradecimiento infinito.

A *David, Carmen y Marisa* por su complicidad, ayuda y confianza en mis capacidades siempre.

A *Cristina Pérez*, por dejarlo todo y venir a verme; y con su responsabilidad y disciplina, hacer posible que arrancara este trabajo.

Y especialmente a *Fati, Nere, Ainhoa, Paula, Ana, Nuri, Fio, Celeste y Cristina*, mis compañeras de Master, una a una, por llenarme de frescura, cariño y ternura cada día que he pasado con ellas. ¡Gracias por enseñarme todos los avances de esta vida moderna! Nunca olvidaré este año y espero poder compartir otros muchos momentos junto a vosotras... en Santander, París, Argentina, México... incluso Madrid.

RESUMEN / PALABRAS CLAVE

Introducción: El tratamiento de radioterapia disminuye la recidiva del cáncer de mama y reduce su mortalidad, pero provoca toxicidad pulmonar como secuela. La radiación puede provocar neumonitis aguda, incluso dar lugar a fibrosis pulmonar. Varios estudios han descrito una disminución en los parámetros de función pulmonar meses y años después del tratamiento. La fatiga es un síntoma frecuente en pacientes con cáncer. Es derivada de la inflamación provocada por la propia enfermedad y sus tratamientos, y provoca una disminución en la calidad de vida de la mujer.

Justificación: La radioterapia provoca toxicidad pulmonar y esto hace que la función respiratoria se encuentre disminuida. La alteración de la función pulmonar es un factor predisponente en la aparición de la fatiga relacionada con el cáncer. El objetivo de este estudio es objetivar la correlación entre la toxicidad pulmonar tras radioterapia y la percepción de fatiga en mujeres con cáncer de mama.

Metodología: Se propone un estudio transversal descriptivo observacional con 30 mujeres con cáncer de mama, que hayan recibido tratamiento de radioterapia. Se realizará una sesión de valoración, donde se medirá:

- La función pulmonar con espirometría.
- La capacidad de difusión de gases, con la medición de la difusión de monóxido de carbono.
- La percepción de fatiga del paciente, mediante el cuestionario FACT-F.
- La adaptación al esfuerzo y grado de disnea, con la realización del Test de 6 minutos marcha.

Discusión: La repercusión negativa de la radioterapia sobre la función respiratoria puede incrementar la sensación de fatiga. El Test de 6 minutos marcha y el valor FEV₁ son predictores de la gravedad de la función pulmonar. Los resultados de este estudio pueden servir de base para fundamentar un tratamiento fisioterápico, que asocie la fisioterapia respiratoria y el ejercicio terapéutico para el tratamiento global de las secuelas derivadas de la radioterapia en mujeres con cáncer de mama

ABSTRACT / KEY WORDS

Introduction: Radiotherapy treatment reduces the breast cancer recurring and the risk of dying but produces lung toxicity as an after-effect. The radiation may result in acute pneumonitis and can lead to a pulmonary fibrosis. Some studies have described a decrease in the lung parameters years after the treatment. Fatigue is a common symptom in cancer patients. It results from the inflammation caused by the disease and treatments and lead to a decrease of woman's quality of life.

Justification: Radiotherapy produces lung toxicity and this cause the respiratory function to be reduced. Alteration of the lung function is a predisposing factor in the onset of fatigue associated with cancer. The objective of this study is to objectify the correlation between the lung toxicity after radiotherapy and the fatigue perception in women with breast cancer.

Methodology: It is proposed an observational, cross-sectional, descriptive study with 30 women with breast cancer who have received radiotherapy treatment. It will be done an evaluation session to measure:

- Lung function by spirometry.
- Gas diffusion capability with the measuring of carbon monoxide.
- Fatigue perception using the FACT-F questionnaire.
- Adaptation to effort and degree of dyspnoea with the 6 minute walking distance test.

Discussion: The negative impact of radiotherapy over the respiratory function can increase the feeling of fatigue. The 6 minute walking distance test and the FEV₁ value are predictor factors for the severity of pulmonary function. Results in this study can serve as a basis for a physiotherapeutic treatment with respiratory physiotherapy and therapeutic exercise to reduce the consequences in women with breast cancer.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS	ii
RESUMEN / PALABRAS CLAVE.....	iii
ABSTRACT / KEY WORDS	iii
ÍNDICE DE CONTENIDOS	¡Error! Marcador no definido.
ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	vii
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	viii
1. INDICE DE TABLAS	viii
2. ÍNDICE DE FIGURAS	viii
INTRODUCCIÓN	1
1. Cáncer de mama.....	2
1.1 Fisiopatología	2
1.2 Epidemiología.....	2
1.3 Tratamiento	3
2. Radioterapia	6
2.1 Tipos de radioterapia.....	6
3. Secuelas derivadas del tratamiento del cáncer de mama con radioterapia.	7
3.1. Toxicidad pulmonar y disminución de la función pulmonar	8
4. Fatiga relacionada con cáncer de mama	11
JUSTIFICACIÓN	14
METODOLOGÍA	17
1. Tipo de Investigación.	18
2. Estrategia de búsqueda.	18
3. Población Diana, Método de Muestreo y Estimación del Tamaño Muestral....	19
4. Criterios de elegibilidad para población diana.	19
4.1. Criterios de inclusión.	19

4.2. Criterios de exclusión.	19
5. Variables de estudio.....	20
5.1 Características poblacionales.....	20
5.2 Diagnóstico médico y tratamientos.....	20
5.3 Percepción de fatiga.....	20
5.4 Función pulmonar.....	20
5.5 Capacidad de difusión de gases: DLCO.....	21
5.6 Capacidad de esfuerzo: Test 6 minutos marcha.	22
6. Análisis estadístico.....	23
7. Procedimiento	23
DISCUSIÓN	29
BIBLIOGRAFÍA	32
ANEXOS	41
1. ANEXO I. Conformidad de la Dirección del Centro.	42
2. ANEXO II. Hoja de información al paciente.....	43
3. ANEXO III. Consentimiento informado	45
4. ANEXO IV. Ficha del usuario	46
5. ANEXO V. Escala FACIT-F.....	48

ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CM cáncer de mama

RT radioterapia

QT quimioterapia

DLCO capacidad de difusión de monóxido de carbono

V_A volumen alveolar

CV capacidad vital

FEV₁ volumen espiratorio forzado en el primer segundo

TLC capacidad pulmonar total

MeSH *Medical Subject Headings* (Encabezados de temas médicos)

IMC índice de masa corporal

kg. kilogramos

m². metros cuadrados

FACIT-F *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (Evaluación funcional de la fatiga en enfermedades crónicas)

FVC capacidad vital forzada

c.c. centímetros cúbicos

SaO₂ saturación de oxígeno

mm Hg milímetros de mercurio

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

1. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 5.1: Valores de referencia espirométricos recomendados en nuestro medio..	21
Tabla 5.2: Valores de referencia en mujeres.	22
Tabla 5.3: Razones para suspender el test.....	22
Tabla 7.5: Escala de disnea de Borg modificada	26
Tabla 7.6: Consignas verbales como incentivo durante la prueba	27

2. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 7.1: Esquema de la maniobra de medición de la DLCO por respiración única.	26
---	----

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. Cáncer de mama

El cáncer de mama (CM) es un tumor maligno que se origina en el tejido de la glándula mamaria.

1.1 Fisiopatología

El CM comienza con la cancerización de las estructuras epiteliales mamarias que revisten los conductos galactóforos terminales que preceden al lóbulo o unidad ductolobular.

El modelo hipotético de su desarrollo se explica por distintos estadios de hiperplasia y neoplasia. Las células cancerígenas se desarrollan en el interior del conducto o lóbulo determinado por la membrana basal. Estas células tienen capacidad de multiplicación y algunas de ellas son capaces de salir de la membrana celular y producir infiltración (invaden órganos contiguos) y/o metástasis (migran por el torrente circulatorio a otra zona del cuerpo) (1) .

1.2 Epidemiología

En la actualidad, el CM es el tumor más frecuente en la población femenina a nivel mundial. Según datos de la Asociación Española Contra el Cáncer (2), el CM en España se mantiene en segundo lugar de incidencia, con 33.307 casos nuevos en 2019 y con un incremento del 7,5% entre 2012 y 2019.

El mayor número total de diagnósticos se encuentra en las mujeres en la franja de los 45-65 años y a partir de los 75 años.

Tanto el número de casos como las tasas de incidencia (nuevos casos detectados por cada 100.000 habitantes), aumentan lentamente en España y en el mundo, probablemente debido al envejecimiento de la población y a un diagnóstico cada vez más precoz.

No obstante, el CM tiene una tasa de supervivencia a los 5 años superior al 90%, gracias a que se dispone de mayor información para diagnosticar precozmente y tratar el CM. Debido a esto, es una labor prioritaria mejorar y mantener un nivel óptimo de calidad de vida en estas mujeres, puesto que dichos tratamientos pueden ocasionar secuelas emocionales, estéticas, sexuales, sociales y funcionales.

1.3 Tratamiento

El tratamiento para el CM consta de:

- Tratamiento local: el tratamiento va dirigido al tumor o a una localización determinada. Se encuentran dentro de este grupo las intervenciones quirúrgicas y la radioterapia (RT).
- Tratamiento sistémico: el tratamiento afecta a todo el organismo; como ocurre en la QT y hormonoterapia.

1.3.1 Tratamiento quirúrgico. Es una intervención quirúrgica mayor, cuyo objetivo es extraer el tumor del cuerpo de la paciente. La elección del tipo de cirugía se hace teniendo en cuenta factores como: la localización del tumor, el tamaño de las mamas, la estética de la intervención... y se valoran en conjunto por el cirujano y la paciente.

- *Cirugía conservadora*: se procede a extirpar el tumor con un margen de tejido mamario sano, manteniendo intacto el resto de la mama. El tratamiento posterior con RT es obligatorio.
 - *Tumorectomía*: extirpación del tumor y margen de tejido sano.
 - *Cuadrantectomía*: extirpación de un cuadrante de tejido mamario en el que se incluye el tumor.
- *Mastectomía*: consiste en la extirpación completa de todo el tejido glandular mamario.
 - *Mastectomía radical modificada*: es la extirpación completa de la glándula mamaria, preservando los músculos pectorales y el nervio pectoral medial. Es la mastectomía más utilizada ya que minimiza los problemas de movilidad de hombro y facilita la reconstrucción mamaria posterior, en caso de producirse (3).

- *Mastectomía radical (o tipo Halsted)*: consiste en la extirpación en bloque de la glándula mamaria, piel suprayacente y los músculos pectorales mayor y menor, así como el tejido linfograso axilar al completo. Actualmente está en desuso ya que provoca grandes efectos secundarios (3).
- *Mastectomía ahorradora de piel*: se procede a la extirpación de toda la glándula mamaria, preservando al máximo la piel envolvente y el surco submamario, lo que facilita la reconstrucción mamaria, que se realiza inmediatamente implantando una prótesis de mama retropectoral.
- *Cirugía axilar*. La valoración del estado de los ganglios axilares es obligatoria siempre que exista un CM. En caso de afectación, el abordaje será:
 - *Linfadenectomía*: extirpación de entre 10-40 ganglios linfáticos.
 - *Ganglio centinela*: es la técnica más empleada. Su objetivo es identificar el ganglio axilar sobre el que, en primer lugar, drena la mama. Si este ganglio está afectado por el mismo, será necesario realizar un estudio del resto de los ganglios de la axila. Si no está afectado, puede no realizarse linfadenectomía.

Así, en los casos en que no se realice vaciamiento axilar, el riesgo de efectos secundarios derivados de la extracción de ganglios linfáticos es mínimo.

La base de esta exploración es:

- *Si el ganglio centinela es negativo* (sin invasión tumoral), el resto de la cadena también lo será.
- *Si el ganglio centinela es positivo*, el resto de la cadena puede o no serlo, pero se debe proceder a la linfadenectomía y otras actuaciones terapéuticas.

El índice de concordancia entre el estado real de la axila y la del ganglio centinela se sitúa en torno al 97%. Sin embargo, uno de los temas que preocupa en la utilización de esta técnica es la existencia de falsos negativos, y cuya cifra en casos con experiencia es inferior al 5% (2).

1.3.2 Radioterapia. Es el tratamiento de radiaciones ionizantes con rayos X de alta energía, para el tratamiento local o locorregional de determinados tumores. Su objetivo es destruir las células tumorales causando el menor daño posible a los tejidos sanos que rodean al tumor.

1.3.3 *Quimioterapia*. El objetivo de este tratamiento es destruir las células que componen el tumor con el fin de lograr la reducción o desaparición de la enfermedad. Habitualmente se emplea la combinación de varios fármacos (poliquimioterapia) para aumentar la eficacia, vía intravenosa, en 6 ciclos con periodos de descanso de 4 semanas(4). Los fármacos antineoplásicos o citotóxicos llegan prácticamente a todos los tejidos del organismo, y tienen acción tanto en células malignas como sanas. Esto hace que se produzcan efectos secundarios generalizados, como: náuseas, vómitos, alopecia, aumento de peso, astenia, diarrea, depresión y fatiga.

1.3.4 *Hormonoterapia*. El objetivo de este tratamiento es reducir la cantidad o el efecto de los estrógenos circulantes que actúan como estimulantes del crecimiento en las células neoplásicas que presentan receptores hormonales. Entre los efectos secundarios de los fármacos más utilizados se encuentran: la menopausia precoz, sequedad vaginal, la osteoporosis, la tromboflebitis y alteraciones oculares.

1.3.5 *Terapia Biológica*. Consiste en la administración de un anticuerpo monoclonal (Trastuzumab) que actúa sobre las células tumorales capaces de producir la proteína HER2 (aumentada entre 20-30% de las pacientes con CM), para disminuir o detener su crecimiento. Este fármaco tiene la capacidad de no actuar en las células sanas, por lo que la investigación actual se desarrolla en esta línea. Se puede administrar como único tratamiento o en combinación con QT u hormonoterapia en pacientes con enfermedad avanzada. También ha demostrado ser eficaz en el tratamiento adyuvante de los cánceres de mama HER2 positivos, debiéndose mantener durante un año (3).

2. Radioterapia

Como ya se ha comentado, el tratamiento de RT es la aplicación de radiaciones ionizantes sobre el volumen tumoral en riesgo.

Aproximadamente, seis de cada diez enfermos de cáncer reciben RT en algún momento de la evolución de la enfermedad, como terapia exclusiva o asociada a otras modalidades como la cirugía o la QT (5).

La RT disminuye la recidiva del CM y reduce la mortalidad del cáncer (6–8). Los avances científicos y tecnológicos de las últimas décadas han permitido que el tratamiento radioterápico se realice con gran precisión, preservando y minimizando los efectos secundarios en los tejidos sanos (5).

2.1 Tipos de radioterapia

2.1.1 Radioterapia externa. Las radiaciones son generadas y emitidas por un acelerador lineal que produce haces de fotones de diferentes energías, y capaces de realizar tratamientos de muy alta precisión, con gran variación dosimétrica en función de las necesidades. Previo al tratamiento, se realiza una simulación del mismo, para determinar una serie de parámetros que variarán dependiendo del tipo, localización y extensión del tumor, así como de las características de cada paciente, y se planifica el tratamiento que se aplicará: dosificación y forma de administración de la radiación. Durante el tratamiento, se suelen realizar controles para verificar la correcta aplicación de la radiación, mediante radiografías periódicas. El tratamiento de RT suele durar entre dos y siete semanas, dependiendo de la dosis que se administre y del número total de sesiones.

Tradicionalmente, se utiliza la RT tridimensional, pero existen técnicas más precisas como la RT de Intensidad Modulada y la RT Corporal Esterotáctica, que permiten dosificar mejor la radiación, disminuyendo la penetración en el tejido sano.

2.1.2 Radioterapia interna o braquiterapia. Es una técnica que consiste en la implantación de isótopos radiactivos, de manera temporal o permanente en la mama. Con la RT interna se logra administrar altas dosis de radiación a cortas distancias del tumor, de tal forma, que llega muy poca dosis a los tejidos sanos cercanos.

2.1.3 Radioterapia intraoperatoria. El tratamiento se realiza en el mismo acto quirúrgico, lo cual permite la localización del lecho tumoral con máxima precisión.

3. Secuelas derivadas del tratamiento del cáncer de mama con radioterapia.

El tratamiento de RT del CM es generalmente bien tolerado, pero no es excepcional que aparezcan ciertos efectos secundarios.

Como efecto secundario agudo se producen:

- Eritema cutáneo del área radiada. Generalmente es un eritema seco, pero puede asociarse a eritema húmedo en las zonas de roce o pliegue y que evoluciona a la resolución con tratamiento tópico. La severidad del eritema tiene relación con la energía utilizada, siendo más importante cuando se utiliza Cobalto (1.2 Mv.), que cuando se utilizan fotones de 4-6 Mv., con el tamaño de la mama y con factores de susceptibilidad personal (9).

- Astenia

- Disfagia y/u odinofagia. La RT provoca alteraciones de la mucosa del esófago muy similares a las que aparecen en la boca, dando lugar a una esofagitis. Esta inflamación de la mucosa aparece a las dos o tres semanas de iniciar el tratamiento, provocando dolor y dificultad para tragar determinados alimentos, fundamentalmente sólidos. Por lo general, estos síntomas mejoran con tratamiento médico y desaparecen a las pocas semanas una vez finalizada la RT (5).

Los efectos secundarios a largo plazo que suelen aparecer son:

- Cambios cutáneos con discreta tendencia a la fibrosis, sobre todo del lecho quirúrgico, acompañado en ocasiones de teleangiectasias cutáneas (9).

- Neuropatía periférica del plexo braquial. Aparece generalmente varios años después de la RT y suele ser irreversible. Los mecanismos fisiopatológicos aún no se comprenden completamente, pero se entiende que se debe a la lesión directa del axón del nervio y la desmielinización, y la lesión de los vasos sanguíneos por isquemia debido al fallo de la red capilar (10,11).

- Linfedema. En pacientes con afectación masiva axilar, y tras la realización de una intervención quirúrgica axilar, la RT puede condicionar la aparición de linfedema, aumentando la posibilidad de su aparición y desarrollo (12).

- Toxicidad cardíaca. El aumento de incidencia de patología cardíaca es una realidad en los pacientes que han recibido tratamiento de RT, especialmente si se administra adyuvante con otros tratamientos oncológicos (13).

- Toxicidad pulmonar.

3.1. Toxicidad pulmonar y disminución de la función pulmonar

Las lesiones pulmonares inducidas por RT se describieron por primera vez en 1889, poco después del desarrollo de las radiografías (14). La exposición pulmonar vinculada a la RT en la mama es baja, pero las manifestaciones clínicas de pacientes con neumonitis postradiación en CM es del 1-5%(15).

En referencia a la toxicidad pulmonar inducida por RT, se producen dos procesos (13):

- Neumonitis aguda por radiación: aparece entre las 6ª y 12ª semana a partir de la última sesión de RT (16). Durante las primeras horas de la radiación ocurren cambios funcionales y morfológicos en los neumocitos tipo II. Horas más tarde, aparecen alteraciones vasculares y rotura de la pared membranosa que da lugar a edema, que provoca a una disminución de la perfusión en la zona radiada. A los 6 meses, aparece un edema intersticial moderado y la proliferación de los neumocitos (17).

En esta fase los síntomas que puede presentar el paciente son poco alarmantes. Puede aparecer: un ligero cambio en la condición general del paciente acompañado de disnea, tos seca y fiebre baja. Si se realizara un estudio completo se podrían encontrar:

- . Auscultación: con crepitaciones.
- . Pruebas de laboratorio: síndrome de inflamación inespecífico.
- . Radiografía o Tomografía Axial Computerizada (TAC): infiltraciones intersticiales y alveolares en la zona radiada. Incluso podría apreciarse daño del tejido fuera del área de radiación (18).
- . Pruebas de la función pulmonar: disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) (15,19).
 - Fibrosis pulmonar: la neumonía tardía ocurre aproximadamente 6 meses después de terminar al RT torácica. Los signos radiológicos se mantienen constantes hasta su estabilización, dos años después de finalizado el tratamiento de RT. En esta fase existe una isquemia crónica, provocada por infiltraciones inflamatorias y obstrucción de los capilares.

Existen factores contribuyentes a que la toxicidad pulmonar aumente tras la aplicación de RT para el CM. Son los siguientes:

- Dosimetría y localización de la radiación. Se han establecido restricciones en la dosimetría de la RT para disminuir el volumen de radiación pulmonar (20–22) . Se ha observado que la neumonitis post-irradiación se desarrolla en la periferia del pulmón durante al RT de una mama y en la región apical si se desarrolla irradiación en los ganglios (23).
- Radio-quimioterapia concomitante. Los tratamientos sistémicos concomitantes en el contexto de la RT son factores de riesgo para la neumonitis inducida por radiación, sin embargo no hay recomendaciones específicas de las restricciones de dosis para ninguna de las dos terapias al aplicarse conjuntamente. La quimio-radioterapia combinada en el cáncer de mama no parece aumentar significativamente el riesgo de neumonitis por radiación (24). Sin embargo, se conoce que la administración de QT después de la RT hace disminuir aún más de los valores basales de DLCO, tres meses después del tratamiento (25). Se tiene evidencia de que algunos medicamentos aumentan la radiosensibilidad tisular normal, como el paclitaxel (26) y la gemcitabina, actualmente prohibida en combinación con RT torácica (27).
- Radio-hormonoterapia concomitante. La aplicación de RT adyuvante de mama junto con la administración de tamoxifeno duplica el riesgo de fibrosis pulmonar (28), pero estos cambios no han sido observados con la administración de inhibidores de aromatasa (29).
- Tabaquismo. Existe controversia en la literatura sobre el impacto del tabaquismo en el riesgo de neumonitis por radiación. Tradicionalmente, ha sido considerado un factor de riesgo (30), sin embargo estudios recientes sugieren que pueda desempeñar un factor protector (31). El riesgo del tabaquismo está en las comorbilidades, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otros trastornos ventilatorios asociados que pueden aumentar los síntomas asociados a la irradiación pulmonar.
- Radiosensibilidad extrínseca. Existe una susceptibilidad individual a la radiación ionizante. Las citoquinas (IL-6 e IL-10) y los factores de crecimiento

(TGF b1) se encuentran implicados en la fibrosis posterior a la RT (32,33) y se sugiere que también existen factores inmunológicos asociados en el inicio de la neumonitis por radiación (34).

En general, se ha descrito un descenso de los parámetros de la función pulmonar entre los 3-9 meses posteriores a la radiación del tórax (35,36). Thews *et al*/observaron una relación entre la dosis de la radiación y la disminución de la función pulmonar a los 3-4 meses de la finalización de la RT, en parámetros como el volumen alveolar (V_A), la capacidad vital (CV), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) y el DLCO(37).

Después de este tiempo, la función pulmonar puede recuperarse total o parcialmente, a menos que se haya desarrollado fibrosis. En otro estudio, Thews *et al*/encontraron 18 meses después de terminar el tratamiento de RT, una mejora en el V_A , la CV, el FEV_1 y el DLCO, que podría atribuirse a una recuperación del daño tras la radiación (25).

Aunque la evidencia científica de efectos tardíos es mucho más escasa y compleja, se ha observado un empeoramiento progresivo en los 5-10 años posteriores (38–40). El daño tardío se caracteriza por fenómenos de fibrosis intersticial que conducen a un intercambio anormal de gases entre los alveolos y los capilares. Estas lesiones no siempre se evidencian en la radiografía torácica, pero pueden detectarse mediante pruebas de función pulmonar. Erven *et al*/ en 2012 publicaron un estudio de seguimiento de 48 pacientes 10 años después de la RT , encontrando una reducción significativa de los parámetros de función pulmonar: capacidad pulmonar total (TLC) y DLCO (40). El mismo año, Jaén *et al* publican un estudio prospectivo a 7 años con 41 pacientes con CM y tratadas con RT, en el que observan que los valores de las pruebas funcionales pulmonares disminuyen los dos primeros años, pero recuperan sus valores a largo plazo (41). Goldman *et al*/ en 2014, en un estudio de seguimiento a 11 años de 70 mujeres con CM tratadas con RT, observaron la persistencia de disminución de la CV, FEV_1 y TLC después de este periodo, aunque había una recuperación de la DLCO respecto al inicio de la valoración posiblemente debido a que esa primera valoración tenía lugar durante el tratamiento de QT (42).

Las complicaciones pulmonares después de la RT permanecen subestimadas, debido principalmente a la inexistencia de un protocolo y de cursar asintomáticas para el paciente. Detectar la neumonitis asociada a la radiación previa al daño en el pulmón

(2-4 semanas) después de la radiación es una oportunidad de prevenir la evolución de la neumonitis aguda en una fibrosis irreversible.

4. Fatiga relacionada con cáncer de mama

Se define la fatiga relacionada con el cáncer como una “sensación persistente y subjetiva de cansancio físico, emocional y/o cognitivo relacionado con el cáncer o su tratamiento, que no es proporcional a la actividad reciente e interfiere en el funcionamiento habitual” (43).

La fatiga es el síntoma más frecuente que aparece en pacientes con cáncer, y suele ir acompañada de otros síntomas como dolor, ansiedad, anemia y trastornos del sueño. El nivel de fatiga mejora tras el año desde el tratamiento, aunque el 25-30% de los pacientes continúa experimentando fatiga años después (44,45).

La fatiga tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, afectando su estado de ánimo, sus actividades diarias, su vida laboral y social. Puede tener manifestaciones físicas, mentales y emocionales, como debilidad generalizada, disminución de la concentración o atención, disminución de la motivación o interés para participar en actividades habituales y responsabilidad emocional (46).

La fatiga es consecuencia tanto de la propia enfermedad, como de los tratamientos que se necesitan para combatirla (46,47), pero los mecanismos fisiopatológicos que la generan son desconocidos. El mayor responsable de la fatiga parece ser la inflamación, provocada por citoquinas inflamatorias derivadas del cáncer y sus tratamientos (48,49). Estudios realizados con pacientes con CM evaluados antes del tratamiento con RT o QT han demostrado que la fatiga está asociada a niveles altos de proteína C reactiva (50,51). La RT y la QT están asociadas al aumento de la prevalencia de la fatiga y de los niveles de ciertos marcadores inflamatorios (52–54).

Los factores de riesgo relacionados con la fatiga en CM son:

- Fatiga previa al tratamiento, lo que hace ver que hay factores biológicos, psicológicos y conductuales del individuo que interfieren en su percepción de la fatiga (50).

- Depresión, asociada muy frecuentemente a la fatiga en los pacientes con cáncer (55).
- Trastornos del sueño, asociada a la fatiga en el periodo del tratamiento y meses después del mismo (56).
- Inactividad física: los pacientes que están más fatigados son los que tienen niveles más bajos de actividad física. La inactividad física puede conducir al desacondicionamiento físico, que hace persistir la presencia de fatiga (57,58). De hecho, los pacientes diagnosticados con fatiga relacionada con el cáncer presentan una disminución de la aptitud cardiorespiratoria (59).
- Índice de masa corporal elevado. En diversos estudios fue predictivo de fatiga en pacientes de CM, meses y años después del tratamiento (60).
- Catastrofismo y pensamientos negativos están asociados a la aparición de fatiga (61).

La Clinical Practice Guideline en Oncology manifiesta que la fatiga debe ser diagnosticada, evaluada y tratada correctamente por un equipo multidisciplinar en todas las fases de la enfermedad: antes, durante y después del tratamiento. Entre otros aspectos, contempla la valoración de la función pulmonar, como factor contribuyente de la fatiga. Y entre las intervenciones terapéuticas propuestas, se encuentra la fisioterapia y la actividad física (43).

Numerosos estudios realizados para el manejo de la fatiga demuestran el ejercicio terapéutico como una de las herramientas fundamentales que tiene la fisioterapia para mejorar la calidad de vida de los pacientes (43).

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, la disminución de la tasa de mortalidad provocada por el CM en la mujer es un hecho. Y las secuelas que provocan tanto la propia enfermedad como sus tratamientos es algo que acompaña a las mujeres, dando problemas y alterando su calidad de vida.

La RT provoca toxicidad pulmonar, y esto hace que la función respiratoria se encuentre disminuida. Sin embargo, el abordaje de la función respiratoria desde el punto de vista médico sanitario es escaso.

La alteración de la función respiratoria afecta al funcionamiento general de la mujer, pudiendo ser un factor predisponente en la aparición de fatiga relacionada con el cáncer, reconocida secuela del tratamiento médico del cáncer.

A partir de los mecanismos patobiológicos descritos, se puede establecer una alteración en la mecánica ventilatoria interna por hipoventilación, causada por la disminución de las capacidades respiratorias (por pérdida de elasticidad en el parénquima pulmonar e inflamación causadas por la toxicidad de la RT) y la disminución de la DLCO (por enfermedad intersticial que cursa engrosamiento de las paredes alveolares causada por inflamación y por fibrosis secundaria a RT).

La fatiga relacionada con el cáncer puede ser derivada de muchos factores contribuyentes dentro de todo el proceso del CM. Si existe relación entre la fatiga y la alteración en la función respiratoria, se podrían crear programas de tratamiento en los que se incluya fisioterapia respiratoria como parte de la atención para su tratamiento.

Desde este proyecto de estudio, se busca valorar si existe relación directa entre esta disminución de función pulmonar y la percepción de fatiga por parte de las mujeres. La falta de estudios que confirmen esta relación justifica la realización de un estudio transversal descriptivo observacional, cuyo objetivo sea aportar información sobre la correlación entre la toxicidad pulmonar tras RT y la sensación de fatiga.

METODOLOGÍA

METODOLOGÍA

1. Tipo de Investigación.

Se trata de un estudio transversal descriptivo observacional.

El reclutamiento de mujeres, la recogida de los datos de interés y la evaluación de las pruebas se realizarán entre febrero y diciembre de 2020.

El estudio se realizará en Corporación Fisiogestión Cea Bermúdez, en mujeres derivadas del Servicio de Rehabilitación del Hospital Clínico San Carlos, según el Acuerdo Marco para la realización de procedimientos terapéuticos de rehabilitación en el ámbito de la Comunidad de Madrid del año 2013.

2. Estrategia de búsqueda.

Las principales búsquedas de datos para fundamentar el estudio, se realizaron en PubMed/MEDLINE.

Las palabras clave utilizadas fueron: “*breast cancer*”, “*breast neoplasms*” (*Medical Subject Headings* -MeSH-), *radiotherapy* (MeSH), “*cancer-related fatigue*” (MeSH), *lung* (MeSH) *toxicity*, “*respiratory physiotherapy*”, “*physical exercise*” (MeSH).

Los filtros empleados en las búsquedas fueron:

- Ensayos clínicos.
- Texto disponible: texto completo.
- Fecha de publicación: de 2009 al 2020.
- Idioma: español e inglés.

Resultaron un total de 540 artículos de los que tras la lectura del título, fueron descartados los que no eran de interés para el estudio, quedando 70 artículos para su lectura en profundidad. Se han tenido en cuenta, otros estudios relevantes de fechas anteriores.

Se ha realizado también una búsqueda manual de información en asociaciones y sociedades relacionadas con el cáncer y la base de datos Cochrane.

3. Población Diana, Método de Muestreo y Estimación del Tamaño Muestral.

El estudio se realizará en una población de mujeres diagnosticadas de CM y que han recibido RT para su tratamiento.

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, el resultado del tamaño de la muestra es 30, teniendo en cuenta un coeficiente de correlación de 0.5.

Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%.

4. Criterios de elegibilidad para población diana.

4.1. Criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión para el estudio son los siguientes:

- Estar de acuerdo con el diseño del estudio, participar voluntariamente en él y firmar el consentimiento informado.
- Tener una edad comprendida entre los 30 y los 60 años.
- Estar diagnosticada de CM y haber recibido tratamiento de RT.
- Tener percepción de fatiga actualmente.

4.2. Criterios de exclusión.

Los criterios de exclusión para el estudio son los siguientes:

- Poseer capacidad cognitiva insuficiente para entender las finalidades del estudio y las posibles peticiones durante la valoración.
- Fumadoras o no fumadoras desde hace menos de 5 años.
- Presentar diagnóstico de patología respiratoria.
- Poseer alguna contraindicación absoluta para la realización de las pruebas.

5. Variables de estudio.

5.1 Características poblacionales

- Fecha de nacimiento
- Peso
- Altura
- Índice de masa corporal ($IMC = \text{peso [kg]} / \text{estatura [m}^2\text{]}$)

5.2 Diagnóstico médico y tratamientos

- Diagnóstico médico oncológico.
- Tratamiento recibido: quirúrgico, QT, RT, terapia hormonal. Se recogerá información relacionada con el tipo de intervención, farmacología aplicada y dosificación.
- Fármacos actuales.

5.3 Percepción de fatiga

Se solicitará al paciente la cumplimentación del Cuestionario FACIT-F: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue* (62). (Anexo V)

El resultado es la suma de los valores obtenidos en todas las preguntas. El prorrateo del cuestionario en caso de que haya preguntas sin responder se realiza multiplicando los puntos obtenidos por 13 y dividiendo posteriormente entre el número de preguntas contestadas. Solo se consideran válidos los cuestionarios con 7 o más preguntas contestadas (más del 50% de las preguntas).

Con este método de valoración de la fatiga se obtiene un valor en un rango entre 0 y 52, con mayor grado de fatiga y peor calidad de vida cuanto menor sea ese número.

5.4 Función pulmonar

La función pulmonar será evaluada con la Espirometría y los datos de los siguientes parámetros:

- Capacidad vital forzada (FVC)

- FEV₁
- Cociente FEV₁/FVC (relación entre ambos parámetros)

Para la realización de la prueba espirométrica se tendrá en cuenta la normativa sobre la espirometría establecida por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (63).

Se tomarán los datos de tres maniobras separadas por un minuto.

Se considera una espirometría normal, cuando los valores son superiores al 80% del valor teórico del FEV₁ y FVC y de 0.7 para la relación FEV₁/FVC. (Tabla 1).

Tabla 5.1: Valores de referencia espirométricos recomendados en nuestro medio

Autor (rango edad)	Sexo	Parámetro	Ecuación	r	SEE
Roca (20-65 años)(64)	Mujer	FVC	$0.0454H - 0.0211A - 2.8253$	0.75	0.403
		FEV ₁	$0.0326H - 0.0253A - 1.2864$	0.82	0.315
		FEV ₁ /FVC (%)	$-0.244E - 0.1126P + 94.88$	0.54	5.31

5.5 Capacidad de difusión de gases: DLCO.

Esta prueba funcional intenta informar sobre la cantidad de lecho capilar pulmonar permanece en contacto con los alveolos ventilados.

En este estudio se utilizará la técnica de medición de respiración única con apnea, según las recomendaciones del Manual SEPAR de Procedimientos (65).

Los equipos que se utilizan en el estudio constan de:

- Sistema de función pulmonar con bolsa para la toma de aire inicial (gas control), bolsa de recogida del V_A, espirómetro y analizador de infrarrojos de monóxido de carbono.
- Cilindro de gas comprimido con concentraciones utilizadas en la prueba: 0,3% de Monóxido de carbono, un 10% de Helio, un 21% de Oxígeno y el resto Nitrógeno.

Se tomará la media de los resultados de dos maniobras aceptables. Se recomiendan realizar entre 4 y 6 maniobras, descansando entre cada una 4 minutos.

Los valores de referencia aceptados en mujeres se ven reflejados en la Tabla 2.

Tabla 5.2: Valores de referencia en mujeres.

	Ecuación	R ²	SEE	Unidades
DL _{co}	0.1369 x A – 0.1233 x E + 0.0917 x P + 1.8879	0.61	2.91	mlCO/min/mmHg
V _A	0.0496 x A – 3.5546	0.54	0.50	l, BTPS
DL _{co} /V _A	0.0319 x P – 0.0369 x A – 0.0262 x E + 10.60	0.48	0.66	mlCO/min/mmHg

A: altura en cm; E: edad en años; P: peso en kg

5.6 Capacidad de esfuerzo: Test 6 minutos marcha.

La prueba consiste en medir la máxima distancia que el paciente es capaz de caminar en 6 minutos, en un recorrido corto en un pasillo, evaluando simultáneamente la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno (SaO₂) y el grado de disnea (según la escala de disnea de Borg modificada –Tabla 2). Su base fisiológica es que la distancia conseguida en un recorrido llano durante el tiempo definido (6 minutos) es una expresión de la capacidad del individuo para el ejercicio submáximo, lo que permite una evaluación de esta capacidad en distintas patologías respiratorias. (66)

Según la normativa SEPAR (67), para la realización de la prueba se debe disponer de pulsioxímetro, cronómetro, manómetro de tensión arterial y fonendoscopio, y se realizará en un pasillo de 30 metros, con sus extremos marcados correctamente mediante conos.

Se recomienda explicar exhaustivamente la prueba, hacer dos pruebas y escoger la mejor de ellas. Se debe suspender la prueba, si durante la misma aparece alguna de las circunstancias mencionadas en la Tabla 2.

Tabla 5.3: Razones para suspender el test

Dolor torácico
Disnea intolerable

Calambres musculares
Diaforesis inexplicada
Vértigo
Palidez o sensación de desvanecimiento
SaO ₂ <85%, siempre y cuando el paciente presente síntomas y a criterio del examinador.

Se ha aceptado el valor teórico más correcto el obtenido mediante la fórmula (68):

Distancia teórica: $361 - (\text{edad en años} \times 4) + (\text{altura en cm.} \times 2) + (\text{HRmax/HRmax \% pred} \times 3) - (\text{peso en kg} \times 1.5) - 30$ (en el caso de mujeres).

6. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizará el paquete SPSS Statistics Vs 22.0. Como índices de la tendencia central y de la dispersión de las variables cuantitativas de las distribuciones muestrales se empleará la media aritmética y la desviación estándar, o la mediana y el rango intercuartílico, dependiendo de la asunción o no, respectivamente, del supuesto de la normalidad de las mismas determinado con el test de Shapiro-Wilk.

Para las variables categóricas se emplearán las frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

Para estudiar la relación Función Respiratoria vs Fatiga percibida se utilizará el test chi-cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher.

En todos los casos, como grado de significación estadística se establecerá un valor de $p < 0,05$.

7. Procedimiento

Previo a su realización, se ha informado al centro Fisiogestión Cea Bermúdez sobre el objetivo e intención del estudio. Y se cuenta con autorización escrita en el documento correspondiente al Anexo I. Por otro lado se enviará el proyecto para su revisión y aprobación por el Comité de ética del Hospital Clínico San Carlos.

La recogida de datos y las pruebas se realizarán en una sesión de aproximadamente una hora y media de duración.

La sesión se organizará del siguiente modo:

- Explicación verbal y escrita del estudio (Anexo II). Se pedirá a las participantes que lean la hoja de información donde se explica el propósito del estudio y se aportarán todas las aclaraciones necesarias.
- Firma del consentimiento informado (Anexo III), en caso de estar de acuerdo con la participación en el estudio. Se garantiza la confidencialidad de los datos recogidos para el estudio de acuerdo a las medidas establecidas por la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos de Carácter Personal, según la cual el individuo tiene derecho al acceso, rectificación y cancelación de sus datos en cualquier momento lo desee.
- Recogida de datos. La cumplimentación de los datos y las pruebas se hará en la Ficha del Usuario (Anexo IV), debidamente codificada para garantizar la absoluta confidencialidad de la información recogida.
 - Características poblacionales
 - Talla: paciente descalza con la espalda apoyada en el tallímetro.
 - Peso: paciente en ropa interior, descalza.
 - Diagnóstico médico y tratamiento del paciente
- Cumplimentación del cuestionario FACIT-F (Anexo V).
- Realización de Espirometría.

Debido a que la prueba requiere de importante colaboración de la paciente, se tomará tiempo en su explicación con instrucciones precisas, claras y concisas. La paciente se colocará sentada erguida, sin cruzar las piernas y sin ropa ajustada. Durante la maniobra, la espalda debe permanecer apoyada en el respaldo, sin inclinarse hacia delante. Se facilitará a la paciente una pinza nasal

y una boquilla. El examinador debe controlar a la paciente y visualizar la maniobra durante su realización.

Las consignas verbales que se usarán durante la prueba son:

- “Coge todo el aire que puedas, y mantenlo” (pausa a TLC inferior a un segundo)
 - “Sopla rápido y fuerte”
 - “Sigue soltando el aire seguido y sin parar hasta que te indique”
- Realización de la prueba de DLCO.

Antes de la realización de la prueba se instruirá adecuadamente al paciente sobre las maniobras que ha de realizar con el fin de que tenga máxima colaboración.

Se situará a la paciente sentada frente al equipo, con las mismas indicaciones que en la espirometría.

Pediremos al paciente que realice tres respiraciones normales. La maniobra de DLCO comienza con una maniobra de espiración máxima no forzada hasta que vacíe totalmente sus pulmones llegando a volumen residual. A continuación realizará una inspiración profunda y máxima (tiempo inferior a 2 segundos) inhalando los gases hasta llegar a la TLC. Mantendrá una apnea de 10 segundos (tiempo en el que se produce el intercambio alveolocapilar) y después hará una espiración rápida (entre 3-4 segundos) de la que se desprecia el espacio muerto (750-1000c.c. iniciales) y se procede a la recogida y análisis de gas alveolar.

En esta muestra de gas alveolar recogida se mide la concentración de helio y, mediante analizadores de infrarrojos, la concentración de monóxido de carbono. Con los datos así obtenidos se calcula, tras una serie de pasos matemáticos intermedios, la capacidad de difusión de monóxido de carbono.

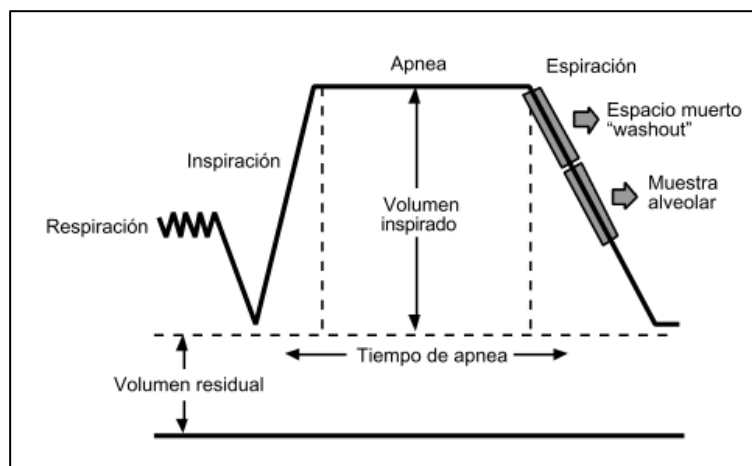


Figura 7.1: Esquema de la maniobra de medición de la DLCO por respiración única.

- Prueba Test 6 minutos marcha.

Antes de realizar la prueba, en condiciones basales, se tomarán los signos vitales (frecuencia cardíaca, SaO_2 y tensión arterial en reposo) y se registrará el grado de disnea según la escala de Borg modificada (Tabla 3). Se recordará a la paciente la idea de recorrer la mayor distancia posible en 6 minutos, pudiendo cambiar el ritmo o parar si lo necesita, y seguir caminando cuando se recupere.

Tabla 7.4: Escala de disnea de Borg modificada

0	Nada
1	Muy leve
2	Leve
3	Moderada
4	Algo grave
5	Grave
6	-
7	Muy grave
8	-
9	Muy, muy grave
10	Máxima

Tras la señal verbal para comenzar, la paciente llevará a cabo la prueba, recorriendo en ida y vuelta el tramo señalado, acompañada por el examinador.

El incentivo verbal durante la prueba se realizará cada minuto con un guion estructurado de frases de ánimo y evitando estímulos gestuales (Tabla 4) (66).

Tabla 7.5: Consignas verbales como incentivo durante la prueba

Minuto 1:	“Lo está haciendo muy bien”. Quedan 5 minutos.
Minuto 2:	“Buen trabajo, siga igual”. Quedan 4 minutos.
Minuto 3:	“Lo está haciendo muy bien”. Está en la mitad de la prueba.
Minuto 4:	“Buen trabajo, siga igual”. Quedan sólo 2 minutos para acabar.
Minuto 5:	“Lo está haciendo muy bien”. Queda sólo 1 minuto para acabar.
Minuto 6:	“Por favor, párese aquí”.

Si el paciente para porque la SaO₂ cae por debajo del 80% y al cabo de un tiempo puede reanudar la prueba, debe decirle: “reanude la prueba si se siente capaz de seguir”.

A cada minuto se registrará el pulso y la SaO₂, sin interferir en la marcha del paciente.

Una vez que el paciente se ha detenido, el examinador se acercará para registrar lo antes posible los datos finales de la prueba: SaO₂, pulso, grado de disnea según la escala de Borg modificada. Se registrarán el número de recorridos completos realizados y la distancia recorrida en el último tramo hasta el punto donde se detuvo. Se contabilizará el número total de metros recorridos.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El propósito de este estudio es objetivar la relación existente entre la toxicidad pulmonar provocada por la RT y la sensación de fatiga en mujeres tratadas con de cáncer de mama con RT.

En el estudio, se obtendrán datos para valorar:

- La función pulmonar (mediante la medición de volúmenes con espirometría) y la capacidad de difusión de gases (con la medición de la DLCO), que según se ha documentado, se verán disminuidos tras el daño en el tejido pulmonar causado por la RT.
- La percepción de fatiga (mediante el cuestionario FACIT-F) y la adaptación al esfuerzo y grado de disnea (con la realización del Test de 6 minutos marcha y la escala de Borg).

Dado que las variables a medir, se relacionan entre sí, se espera encontrar una correlación positiva entre los efectos de toxicidad pulmonar, la percepción de fatiga y la capacidad de esfuerzo tras la aplicación de RT. La repercusión negativa de la RT sobre la función respiratoria (la reducción de volúmenes y capacidades pulmonares) puede incrementar la fatiga y sus consecuencias (69).

Los pacientes con patología respiratoria suelen manifestar disnea e intolerancia al ejercicio. El Test de 6 minutos marcha es un valor de referencia de la capacidad de tolerancia a esfuerzo submáxima y es, junto con la valoración de la FEV₁, un buen predictor de la supervivencia y marcador de gravedad de la función pulmonar (67).

Según la evidencia actual, el ejercicio físico mejora la resistencia a la fatiga y mejora la condición física, ofreciendo mejor calidad de vida a las mujeres con CM (70). El ejercicio terapéutico permite que la actividad física sea la apropiada para cada mujer en base a una valoración personalizada y el planteamiento de unos objetivos (43).

Con todo ello, la previsión de los resultados será que la relación entre la función pulmonar y la sensación de fatiga, tengan una correlación positiva. Una disminución en la función pulmonar y en la capacidad de difusión de gases, se verá acompañada de mayor percepción de fatiga y grado de disnea.

Los resultados de este estudio y la relación entre las variables, pueden servir de base para incluir la fisioterapia respiratoria dentro de los protocolos de tratamiento junto con el ejercicio terapéutico para un abordaje global de las secuelas derivadas de la RT en mujeres con CM.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Torres Lacomba M. Eficacia de la aplicación precoz de fisioterapia en la prevención del linfedema tras cirugía mamaria de linfadenectomía. 2009.
2. Asociación Española Contra el Cáncer. DATOS CÁNCER DE MAMA 2019. 2019; Available from: <https://www.aecc.es/sites/default/files/content-file/Datos-cancer-mama.pdf>
3. Asociación Española Contra el Cáncer. Cáncer de mama [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-de-mama/estadios>
4. Asociación Española Contra el Cáncer. ¿Qué es la quimioterapia? [Internet]. Aecc. 2018. Available from: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tratamientos/quimioterapia/que-es-quimioterapia>
5. Asociación Española Contra el Cáncer. ¿Qué es la radioterapia? 2018.
6. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9935):2127–35.
7. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707–16.
8. Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Masuda H, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087–106.
9. Casquero F, Ruiz B BP. Cáncer de mama. Tratamiento radioterápico. *Gaceta médica de Bilbao* Vol 97. 2000;
10. Delanian S, Lefaix JL, Pradat PF. Radiation-induced neuropathy in cancer

survivors. *Radiother Oncol*. 2012;105(3):273–82.

11. Ruiz Blanco S, Navarro Brazález B, Prieto Gómez V, Yuste Sánchez MJ. Efecto del tratamiento de radioterapia en el hombro homolateral en mujeres intervenidas de cáncer de mama. *Fisioterapia*. 2018;40(1):19–25.
12. Ozaslan C, Kuru B. Lymphedema after treatment of breast cancer. *Am J Surg*. 2004;187(1):69–72.
13. Chargari C, Riet F, Mazevet M, Morel É, Lepechoux C, Deutsch É. Complications of thoracic radiotherapy. *Press Medicale*. 2013;42:e342–51.
14. Bergonie J. Rapport sur l'action des rayons X sur la tuberculose. 1898;
15. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: Pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(1):5–24.
16. Movsas B, Raffin TA, Epstein AH LC. Pulmonary Radiation Injury. *Chest*. 1997;111(4):1061–76.
17. Jacot W, Quantin X, Azria D, Pujol JL. Pathologies bronchopulmonaires radio-induites. *La Lett du Pneumol*. 2002;5(2):52–7.
18. Byhardt R, Abrams R, Almagro U. The association of adult respiratory distress syndrome (ARDS) with thoracic irradiation (RT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;15(6):1441–6.
19. De Jaeger K, Seppenwoolde Y, Boersma LJ, Muller SH, Baas P, Belderbos JSA, et al. Pulmonary function following high-dose radiotherapy of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(5):1331–40.
20. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM (Spring), Bradley JD, Vogelius IS, et al. Radiation Dose-Volume Effects in the Lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 SUPPL.):70–6.
21. Neal AJ, Yarnold JR. Estimating the volume of lung irradiated during tangential breast irradiation using the central lung distance. *Br J Radiol*. 1995;68(813):1004–8.

22. Das IJ, Cheng EC, Freedman G, Fowble B. Lung and heart dose volume analyses with CT simulator in radiation treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(1):11–9.
23. Choi Y, Munden R, Erasmus J, Park K, Chung W, Jeon S, et al. Effects of Radiation Therapy on the Lung: Radiologic Appearances and Differential Diagnosis. *Radiographics.* 2004;24(4):985–97.
24. Formenti SC, Volm M, Skinner KA, Spicer D, Cohen D, Perez E, et al. Preoperative twice-weekly paclitaxel with concurrent radiation therapy followed by surgery and postoperative doxorubicin-based chemotherapy in locally advanced breast cancer: A phase I/II trial. *J Clin Oncol.* 2003;21(5):864–70.
25. Theuvs J, Muller S, Seppenwoolde Y, Kwa S, Boersma L, Hart G, et al. Effect of Radiotherapy and Chemotherapy on Pulmonary Function After Treatment for Breast Cancer and Lymphoma: a follow-up study. *J Clin Oncol.* 2019;17(10):3091–100.
26. Taghian AG, Assaad SI, Niemierko A, Floyd SR, Powell SN. Is a reduction in radiation lung volume and dose necessary with paclitaxel chemotherapy for node-positive breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(2):386–91.
27. Blackstock AW, Ho C, Butler J, Fletcher-Steede J, Case LD, Hinson W, et al. Phase Ia/Ib Chemo-Radiation Trial of Gemcitabine and Dose-Escalated Thoracic Radiation in Patients with Stage III A/B Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2006;1(5):434–40.
28. Bentzen SM, Skoczylas JZ, Overgaard M, Overgaard J. Radiotherapy-Related Lung Fibrosis Enhanced by Tamoxifen. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(13).
29. Azria D, Belkacemi Y, Romieu G, Gourgou S, Gutowski M, Zaman K, et al. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(3):258–65.
30. Monson JM, Stark P, Reilly JJ, Sugarbaker DJ, Strauss GM, Swanson SJ, et al. Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma. *Cancer.* 1998;82(5):842–50.

31. Jin H, Tucker SL, Liu HH, Wei X, Yom SS, Wang S, et al. Dose-volume thresholds and smoking status for the risk of treatment-related pneumonitis in inoperable non-small cell lung cancer treated with definitive radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2009;91(3):427–32.
32. Anscher MS, Kong FM, Andrews K, Clough R, Marks LB, Bentel G, et al. Plasma transforming growth factor β 1 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(5):1029–35.
33. Chen Y, Rubin P, Williams J, Hernady E, Smudzin T, Okunieff P. Circulating IL-6 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(3):641–8.
34. Larici A, Del Cielo A, Maggi F, Santoro S. Chest Imaging. *Radiographics*. 2011;31(3):771–89.
35. Hardman PDJ, Tweeddale PM, Kerr GR, Anderson EDC, Rodger A. The effect of pulmonary function of local and loco-regional irradiation for breast cancer. *Radiother Oncol*. 1994;30(1):33–42.
36. Johnston AE, Lund MB, Myhre KI, Melsom H, Johansen B. The effect on pulmonary function of tangential field technique in radiotherapy for carcinoma of the breast [2]. *Br J Radiol*. 1992;65(769):92–3.
37. Thews J, Kwa S, Wagenaar A, Spenwoolde Y, Boersma L, Damen E, et al. Prediction of overall pulmonary function loss in relation to the 3D dose distribution for patients with breast cancer and malignant lymphoma. *Radiother Oncol*. 1998;49:233–43.
38. Skoczylas JZ, Bentzen SM, Overgaard M, Overgaard J. Time course of radiological lung density changes after postmastectomy radiotherapy. *Acta Oncol (Madr)*. 2000;39(2):181–7.
39. Dörr W, Bertmann S, Herrmann T. Radiation induced lung reactions in breast cancer therapy: Modulating factors and consequential effects. *Strahlentherapie und Onkol*. 2005;181(9):567–73.
40. Erven K, Weltens C, Nackaerts K, Fieuws S, Decramer M, Lievens Y. Changes

- in pulmonary function up to 10 years after locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(2):701–7.
41. Jaén J, Vázquez G, Alonso E, De Las Peñas MD, Díaz L, De Las Heras M, et al. Long-term changes in pulmonary function after incidental lung irradiation for breast cancer: A prospective study with 7-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):3–8.
 42. Goldman U, Svane G, Anderson M, Wennberg B, Lind P. Long-term functional and radiological pulmonary changes after radiation therapy for breast cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2014;53(10):1373–9.
 43. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-related fatigue, version 2.2015. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2015;13(8):1012–39.
 44. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: Occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol*. 2000 Feb;18(4):743–53.
 45. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernaards C, Rowland JH, Meyerowitz BE, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: A longitudinal investigation. *Cancer*. 2006 Feb 15;106(4):751–8.
 46. David Cella B, Davis K, Breitbart W. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. Vol. 19, *J Clin Oncol*. 2001.
 47. Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, Mustian K, Okunieff P, Bole CW. Frequency, severity, clinical course, and correlates of fatigue in 372 patients during 5 weeks of radiotherapy for cancer. *Cancer [Internet]*. 2005 Oct 15 [cited 2020 Jan 9];104(8):1772–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.21364>
 48. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. Vol. 9, *Nature Reviews Neuroscience*. 2008. p. 46–56.
 49. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets

- neuropsychopharmacology: Translational implications of the impact of inflammation on behavior. Vol. 37, Neuropsychopharmacology. 2012. p. 137–62.
50. Pertl MM, Hevey D, Boyle NT, Hughes MM, Collier S, O'Dwyer AM, et al. C-reactive protein predicts fatigue independently of depression in breast cancer patients prior to chemotherapy. *Brain Behav Immun*. 2013 Nov;34:108–19.
 51. Wratten C, Kilmurray J, Nash S, Seldon M, Hamilton CS, O'Brien PC, et al. Fatigue during breast radiotherapy and its relationship to biological factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(1):160–7.
 52. Arpin D, Perol D, Blay JY, Falchero L, Claude L, Vuillermoz-Blas S, et al. Early variations of circulating interleukin-6 and interleukin-10 levels during thoracic radiotherapy are predictive for radiation pneumonitis. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8748–56.
 53. Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. Vol. 11, *Nature reviews. Clinical oncology*. 2014. p. 597–609.
 54. Bower JE, Ganz PA, Irwin MR, Kwan L, Breen EC, Cole SW. Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: Do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? *J Clin Oncol*. 2011 Sep 10;29(26):3517–22.
 55. Jacobson P, Donovan K, Weitzner M. Distinguishing Fatigue and Depression in Patients with Cancer. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2003;8(4):229–40.
 56. Dhruva A, Dodd M, Paul SM, Cooper BA, Lee K, West C, et al. Trajectories of Fatigue in Patients with Breast Cancer Before, During, and After Radiation Therapy.
 57. Berger AM. Patterns of fatigue and activity and rest during adjuvant breast cancer chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 1998 Jan;25(1):51–62.
 58. Winters-Stone, Bennett J, Nail L, Schwartz A. Strength, Physical Activity, and Age predict fatigue in older breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum*. 2008;35(5):815–21.

59. Neil SE, Klika RJ, Garland SJ, McKenzie DC, Campbell KL. Cardiorespiratory and neuromuscular deconditioning in fatigued and non-fatigued breast cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2013 Mar;21(3):873–81.
60. Reinertsen K V, Cvancarova M, Loge JH, Edvardsen H, Wist E, Fosså SD. Predictors and course of chronic fatigue in long-term breast cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2010;4:405–14.
61. Jacobsen PB, Andrykowski MA, Thors CL. Relationship of Catastrophizing to Fatigue among Women Receiving Treatment for Breast Cancer. *J Consult Clin Psychol*. 2004 Apr;72(2):355–61.
62. Cella D, Hernandez L, Bonomi AE, Corona M, Vaquero M, Shiimoto G, et al. Spanish Language Translation and Initial Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy Quality-of-Life Instrument. *Med Care*. 1998;36(9):1407–18.
63. García-Río F, Calle M. Normativa sobre la espirometría SEPAR. Vols. 63: 978-84, Editorial respira. 2013.
64. Castellsagué J, Burgos F, Sunyer J, Barberà JA, Roca J. Prediction equations for forced spirometry from European origin populations. *Respir Med*. 1998;92(3):401–7.
65. Puente L et al. Manual SEPAR de procedimientos. Módulo 3. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar. Sociedad española de neumología y cirugía torácica (SEPAR). 2002.
66. González N, Rodríguez M. Prueba de la marcha de los 6 minutos. *Med respiratoria*. 2016;9(1):15–22.
67. Burgos F, Casan P. MANUAL SEPAR DE PROCEDIMIENTOS. Procedimientos de evaluación función pulmonar (II). 2004;145.
68. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, De Torres JP, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: Reference standards from seven countries. *Eur Respir J*. 2011 Jan 1;37(1):150–6.
69. Reidunsdatter RJ, Rannestad T, Frengen J, Frykholm G, Lundgren S. Early

effects of contemporary breast radiation on health-related quality of life - Predictors of radiotherapy-related fatigue. *Acta Oncol (Madr)*. 2011;50(8):1175–82.

70. Ac F, Menig M, Mh M. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2016;(9).

ANEXOS

ANEXOS

1. ANEXO I. Conformidad de la Dirección del Centro.

Conformidad de la Dirección del Centro

Don David Díaz Díaz, director de Fisiogestión Cea Bermúdez,

CERTIFICA

Que conoce la propuesta para que sea realizado en este Centro el Estudio:

Titulado: “Fatiga asociada a toxicidad pulmonar tras radioterapia en cáncer de mama. Estudio transversal descriptivo observacional.”

Y que será realizado por la fisioterapeuta Doña M. Lourdes Morello Valdeón, como investigadora principal.

Que acepta la realización de dicho Estudio en este centro.

Lo que firma en Madrid, a 22 de Febrero de 2020.

Firma de la Dirección

2. ANEXO II. Hoja de información al paciente

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE SOBRE ESTUDIO:

“Fatiga asociada a toxicidad pulmonar tras radioterapia en cáncer de mama.

Estudio transversal descriptivo observacional.”

Investigadora principal: M^a Lourdes Morello Valdeón

Equipo de investigación: M^a Lourdes Morello Valdeón (fisioterapeuta y alumna del Máster de Fisioterapia en Procesos de Salud de la Mujer); M^a José Yuste Sánchez (profesora titular de Universidad del Departamento de Enfermería y Fisioterapia de la Universidad de Alcalá).

Usted ha sido propuesta para participar en un estudio cuya finalidad es averiguar la correlación entre la fatiga y la toxicidad pulmonar tras el tratamiento de radioterapia en cáncer de mama. En particular, la toxicidad pulmonar que provoca la radioterapia puede contribuir, correlacionarse o predisponer a la fatiga.

Antes de aceptar la participación en el estudio y de acuerdo con la Ley de Autonomía del Paciente (41/2002) Art. 2.2, usted tiene derecho a ser informado sobre la actuación sanitaria que conlleva la inclusión en el mismo para que pueda tomar una decisión voluntaria, libre e informada, lo que se denomina “consentimiento informado”.

Se le ruega leer con atención el siguiente documento y plantear todas las posibles preguntas que considere necesarias para su correcta comprensión.

¿En qué consiste el estudio?

El estudio consiste en una sesión de valoración. Se van a recoger datos acerca de:

- Percepción de fatiga, mediante un cuestionario
- Función pulmonar, mediante espirometría
- Capacidad de difusión de gases
- Capacidad de esfuerzo, mediante el Test de 6 minutos marcha.

Cada una de las pruebas de valoración va a tener una explicación previa, en la cual se le va a indicar el objetivo de la misma y su desarrollo. Tiene que saber que ninguna de las pruebas de valoración va a comprometer su estado de salud, ni a variar las condiciones relacionadas a su patología.

Duración

El estudio comprende una sola sesión de valoración en el centro de rehabilitación Fisiogestión Cea Bermúdez.

Según el orden de actuación:

- Recopilación de datos sobre características poblacionales (sexo y edad) y del diagnóstico médico y tratamientos realizados. Medición de peso y altura. Se estiman 15 minutos.
- Para la cumplimentación del cuestionario de fatiga se estiman 15 minutos.

- Para la espirometría, se estiman 15 minutos para la realización de las tres mediciones (contabilizando descansos entre ellas).
- Para medir la capacidad de difusión de gases, se estiman 20 minutos.
- Para la preparación y realización del Test de 6 minutos marcha, se estiman 15 minutos.

Objetivo.

Este proyecto busca averiguar la correlación entre la fatiga y la toxicidad pulmonar asociada a la radioterapia en cáncer de mama. En particular, ver como la toxicidad pulmonar provocada por la radioterapia pueda contribuir, correlacionarse o predisponer a la fatiga.

Riesgos.

Las pruebas de valoración a las cuales se le va a suponer no presentan riesgos o efectos secundarios en relación al estado estable de su patología.

Consideraciones.

En el caso de la espirometría y la prueba para la capacidad de difusión de gases, al realizar respiraciones controladas y dirigidas, podría tener sensación de “mareo”, de tipo momentáneo. En caso de ser así, se le va a proponer suspender temporalmente la prueba volviendo a su respiración normal para eliminar su malestar.

En el caso del Test de 6 minutos marcha, tendrá que caminar la mayor distancia posible durante el tiempo de duración de la prueba; pudiendo cambiar de ritmo, descansar y reanudar la prueba si es necesario.

Para obtener un resultado fiable de las pruebas mencionadas, se recomienda no hacer ejercicio o trabajo de esfuerzo, ni comer abundantemente durante las dos horas antes de la valoración.

Condiciones que impiden su participación en el estudio:

- Si tiene una edad inferior a 30 o superior a 60 años.
- Ser fumadora o exfumadora de menos de 5 años.
- Presentar un diagnóstico de patología respiratoria.
- Si presenta diagnóstico de enfermedad cardiovascular, musculo-esquelética, neurológica, neurodegenerativa u otra que alteraría la capacidad de realizar los test de valoración.
- Si tiene algún otro problema o patología que pueda interferir en el estudio, se ruega lo comunique.

El tratamiento de los datos recogidos para el estudio se hará de acuerdo a las medidas establecidas por la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos de Carácter Personal. Tiene derecho al acceso, rectificación y cancelación de sus datos en cualquier momento. El equipo investigador, teniendo el deber de guardar la confidencialidad, será el único que tenga acceso a todos los datos recogidos durante este estudio. En todo momento sus datos serán tratados con absoluta confidencialidad y únicamente utilizados para el estudio, manteniendo siempre su anonimato mediante codificación. Se le recuerda que la participación es totalmente voluntaria y que puede abandonar el estudio en cualquier momento sin que suponga perjuicio de ningún tipo.

El estudio que se lleva a cabo se va a presentar como Trabajo de Fin de Máster de Fisioterapia en Procesos de Salud de la Mujer de la Universidad de Alcalá de Henares.

Los resultados del mismo podrían ser remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero siempre se va a mantener la confidencialidad de los participantes, respetando su anonimato.

3. ANEXO III. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

“Fatiga asociada a toxicidad pulmonar tras radioterapia en cáncer de mama.

Estudio transversal descriptivo observacional.”

D/Dña. (nombre y apellidos) _____

con (edad) _____ años y DNI _____

DECLARO

- Haber recibido la hoja de información sobre el proyecto de investigación.
- Haber podido plantear todas las preguntas que he considerado oportunas para la correcta comprensión del documento y del estudio y haber recibido respuestas satisfactorias a las mismas.
- Haber recibido suficiente información sobre el estudio.

COMPREENDO

- Que mi participación en el estudio es voluntaria.
- Que mis datos serán tratados en todo momento de manera confidencial, teniendo derecho a su acceso, modificación o cancelación.
- Que puedo abandonar el estudio cuando lo desee.

Y ACEPTO

- La participación en el estudio.

En consecuencia, doy mi consentimiento.

En _____, a _____ de _____ de 2020.

Firma del participante.

Firma del Investigador.

4. ANEXO IV. Ficha del usuario

DATOS DEL USUARIO

Código de identificación	Nº
---------------------------------	----

Fecha de nacimiento	
Edad (años)	
Peso (kg.)	
Altura (m.)	
IMC	

Diagnóstico oncológico		
Fecha del diagnóstico		
Tratamientos oncológicos		Observaciones (dosificación, fármacos, fecha...)
Cirugía	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
Quimioterapia	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
Radioterapia	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
Hormonoterapia	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
Otros tratamientos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	

Tratamientos actuales	
------------------------------	--

VALORACIÓN

Cuestionario FACIT-F	
-----------------------------	--

Espirometría	
FEV ₁ (ml.)	
FVC (ml.)	
FEV ₁ /FVC (%)	
Observaciones	

DLCO	
Observaciones	

Test 6 minutos marcha	Inicial	Final
Metros recorridos		
Saturación de Oxígeno (%)		
Frecuencia cardíaca (pulsos por minuto)		
Tensión arterial (mm Hg.)		
Grado de disnea según escala modificada de Borg		
Observaciones		

5. ANEXO V. Escala FACIT-F

A continuación, se muestran una serie de afirmaciones que otras personas con su enfermedad han dicho que son importantes. Por favor, marque o rodee un número por línea para indicar su respuesta en referencia a los últimos 7 días.

	Nada	Un poco	Algo	Bastante	Mucho
1 Me siento fatigado	0	1	2	3	4
2 Me siento débil en todo momento	0	1	2	3	4
3 Me siento apático	0	1	2	3	4
4 Me siento cansado	0	1	2	3	4
5 Tengo problemas para comenzar a hacer las cosas porque me siento cansado	0	1	2	3	4
6 Tengo problemas para terminar de hacer las cosas porque me siento cansado	0	1	2	3	4
7 Tengo energía	0	1	2	3	4
8 Soy capaz de hacer mis actividades habituales	0	1	2	3	4
9 Necesito dormir durante el día	0	1	2	3	4
10 Estoy demasiado cansado para comer	0	1	2	3	4
11 Necesito ayuda para hacer mis actividades habituales	0	1	2	3	4
12 Me frustra estar demasiado cansado para hacer las cosas que quiero hacer	0	1	2	3	4
13 Tengo limitada mi vida o actividad social porque estoy cansado	0	1	2	3	4
Puntuación total					

